慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	超高齢期における慢性腎臓病のバイオマーカーと臨床的意義の検討
Sub Title	The clinical significance of chronic kidney disease and its biomarker in the oldest old
Author	新井, 康通(Arai, Yasumichi) 広瀬, 信義(Hirose, Nobuyoshi) 高山, 美智代(Takayama, Michiyo) 高山, 緑(Takayama, Midori) 飯沼, 利光(Iinuma, Toshimitsu)
Publisher	
Publication year	2012
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2011.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では超高齢者におけるCKDの臨床的意義および診断バイオマーカーを明らかにする目的で、85歳以上の超高齢者542名からなるコホート(本邦最大規模)を確立した。血清シスタチンC濃度、クレアチニン濃度から推定糸球体濾過率(eGFR)を計算した結果、いずれも微量アルブミン尿、貧血、副甲状腺ホルモンと関連したが、血清シスタチン濃度によるeGFRのみが頸動脈プラークと有意な関連を示し、超高齢者のCKDのバイオマーカーおよび心血管性疾患予測因子として有用である可能性が示された。
Notes	研究種目：基盤研究(C) 研究期間：2009～2011 課題番号：21590775 研究分野：医歯薬学 科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21590775seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様式Ｃ－１９

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2009～2011
課題番号：21590775
研究課題名（和文）　超高齢期における慢性腎臓病のバイオマーカーと臨床的意義の検討

研究課題名（英文）　The clinical significance of chronic kidney disease and its biomarker in the oldest old

研究代表者
新井　康通（ARAI YASUMICHI）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20255467

研究成果の概要（和文）：本研究では超高齢者における CKD の臨床的意義および診断バイオマーカーを明らかにする目的で、85 歳以上の超高齢者 542 名からなるコホート（本邦最大規模）を確立した。血清シスタチン C 濃度、クレアチニン濃度から推定糸球体濾過率(eGFR)を計算した結果、いずれも微量アルブミン尿、貧血、副甲状腺ホルモンと関連したが、血清シスタチン濃度による eGFR のみが頸動脈プラークと有意な関連を示し、超高齢者の CKD のバイオマーカーおよび心血管性疾患予測因子として有用である可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：To examine the clinical implication of chronic kidney disease (CKD) and its biomarker in the older adults, we established a cohort of 542 community-living seniors aged 85 years or older. In the cross-sectional analysis, we found that estimated gulomerular filtration ratios (eGFR) based on creatinine or cystatin C were associated with micro albuminuria, anemia, and parathyroid hormone; however, only eGFR based on cystatin C was associated with carotid plaque, suggesting usefulness of cystatin C in detecting individuals at high risk for acardiovascular disease in this population.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2009 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
総　計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）
キーワード：超高齢者、慢性腎臓病、動脈硬化、シスタチン C

１．研究開始当初の背景

医療や社会基盤の整備により、今日の先進国では高齢者死亡率の低下および平均余命の延長が共通の特徴となっている。わが国は特に女性において 1985 年以降世界一の長寿国となっており、その結果、後期高齢者、特に 85 歳以上の超高齢者の人口が激増している。厚生労働省の統計によれば介護給付受給率は 75 -79 歳で 10%、80 -84 歳で 25%、85 歳以上ででは 45%に達し、特に超高齢期以降の介護予防の重要性が指摘されている。欧米では 1990 年代後半から Leiden 85+ study や Newcastle 85 ＋ study のように超高齢者に対象を絞った疫学調査が行われているが、世界一の長寿国であるわが国においても超高齢者の健康全般に関する独自の基礎データの整備する必要がある。

慢性腎臓病（以下 CKD）は末期腎不全の予備群であるのみならず、心血管性イベントや総死亡と関連する common disease であり、

腎臓病専門医のみでなく、高齢者のプライマリー・ケア医にも適切な診療が求められている（CKD 診療ガイド.日本腎臓病学会編)。特に 65 歳以上の高齢者では CKD が下肢運動機能不全、認知症、骨格筋減弱症と関連することが報告されており、老年症候群の基礎病態としても重要である可能性が指摘されている。しかし、血清クレアチニン値は筋肉量に影響されるため、筋肉量が低下している虚弱高齢者では CKD のバイオマーカーとして適切ではないとする報告も見られ、高齢者における新たなバイオマーカーの開発が強く望まれている。

２．研究の目的

本研究は 1)筋肉量に影響されないシスタチン C、アルブミン尿などのバイオマーカーによる超高齢者の CKD 評価法を確立し、2) CKD と動脈硬化・心血管イベントおよび認知症などの老年症候群との関連を検討することを目的とした。

３．研究の方法

（１）超高齢者コホートの確立

本研究は地域在住の超高齢者の実態調査を目的とするため、なるべくバイアスのかからないコホートを確立することが重要課題であった。そこで東京都心部の住民基本台帳から層化無作為抽出法にて 3,320 名の 85 歳以上の高齢者を抽出し、調査の案内状を郵送した（図１)。このうち死亡、転居、宛所不明などの理由で案内状が届かなかった 445 名を除外した 2,875 名の自宅に調査員が直接訪問し、調査内容の説明および調査協力を依頼した。最終的に調査協力に同意したのは 1,152 名であった

本研究課題では訪問面接調査と医学・歯学調査に参加した 542 名を対象とした。

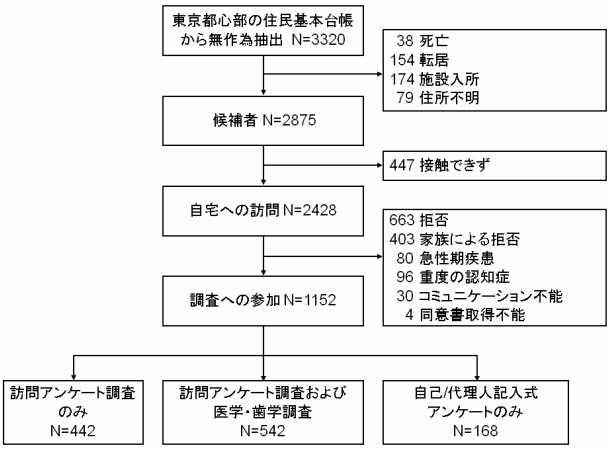


図１．超高齢者のリクルート戦略

（２）測定項目

年齢、性別などの基本的属性、婚姻状況、家族構成、教育歴などの社会的背景、主観的健康感、幸福感などの精神心理的尺度、日常生活活動度（基本的日常生活活動度;ADL，手段的日常生活活動度;IADL)、認知機能(mini-mental state examination; MMSE)は自宅訪問の際に対面法で評価した。

病歴、服薬歴、超音波法による頸動脈硬化は医学調査時に医師によって評価された。随時採血を行い、血清クレアチニン(Cr)、シスタチン C（CystC)、血清脂質、肝機能、グリコヘモグロビン、intact PTH、C 反応蛋白(CRP)は標準的な方法で測定した(SRL Ltd，東京)。血清 interleukin-6(IL-6)、tumor necrosis factor-α(TNF-α）濃度は市販の ELISA キットによって測定した(R&D Systems，Minneapolis)。早朝スポット尿を用いて尿中アルブミン-クレアチニン比(ACR)を測定した。

（３）CKD の評価

CKD は推定糸球体濾過率(eGFR)により評価される。Cr による eGRF の算出には MDRD 式[1]および最近発表された CKD-EPI 式[2]（いずれも日本人の補正係数を用いた）を用いた。CystC による eGFR の算出式は日本人での検証が行われていないため、以下の式で算出した。

$$eGFR = 127.7 \times CysC^{-1.17} \times age^{-0.13} \times 1.06 (\text{if black}) \times 0.91(\text{if female})$$ [3]

$$eGFR = 66.8 \times CysC^{-1.3}$$ [4]

一般的には eGFR 60mL/min/1.73m^2 未満（CKD ３度）を CKD と定義するが、高齢者では加齢に伴う腎機能の低下がみられ、eGFR< 60 mL/min/1.73m^2 の臨床的意義を疑問視する報告も見られる。そこで本研究では対象者を① eGFR 60 mL/min/1.73m^2 以上、②45 - 59.9 mL/min/1.73m^2, ③45 mL/min/1.73m^{2}未満の３群に分けて医学パラメータの比較を行った。

（４）統計解析

健康調査に参加した 542 名のうち、Cr および CystC の測定が可能であった 529 名を本研究の対象とした。統計解析には、市販の統計解析ソフト SPSS 15.0 for Windows を用いた。数値は平均値±標準偏差あるいは中央値[25-75 パーセンタイル値]、頻度は%として表した。男女など 2 群間の比較には、t 検定または Mann-Whitney U 検定を、３群間の比較には一元配置分散分析（ANOVA）または Kruskal-Wallis 検定を用いた。頻度の比較にはχ^2検定を用いた。変数の相関は Spearman rank correlation で解析した。有意水準は両側 5%未満とした。

（５）倫理面の配慮

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会

の承認を得た（19-47）。調査協力者には文書で十分な説明をおこない同意を得た。個人情報については、別に個人情報管理者をおき、連結可能匿名化をおこなって管理した。また、本研究は UMIN-CTR に登録した（ID: UMIN000001842）.

４．研究成果

（１）対象者の背景

表１に対象者の各 CystC より計算した eGFR(以下 $eGFR_{CystC}$)群ごとの背景因子を示す。

$eGFR_{CystC}$ が 45ml/min/1.73m² 未満の群は高齢で、ADL 障害率が高く、冠動脈疾患や高血圧の罹患率が高かった。

（２）CKD カテゴリーと代謝マーカーの関連

表２に $eGFR_{CystC}$ カテゴリーと血液代謝マーカーの関連を示す。

$eGFR_{CystC}$ が 45ml/min/1.73m² 未満の群は HDL-C が低く、HbA1c が高く、微量アルブミン尿(ACR 30mg/g 以上)の頻度が高かった。また、intact PTH およびカルシウム濃度が高く、ヘモグロビンが低かった。LDL-C、リン濃度には有意な差は見られなかった。

（３）CKD カテゴリーと炎症マーカーの関連

表３に $eGFR_{CystC}$ カテゴリーと炎症マーカーの関連を示す。$eGFR_{CystC}$ の低下に伴いいずれの炎症マーカーも濃度が上昇した。

（４）CKD カテゴリーと頸動脈硬化の関連

図２に CKD カテゴリーと頸動脈硬化の関連を示す。頸動脈硬化の指標として内中膜肥厚度(IMT)、プラーク数、プラークスコア（すべてのプラークの厚さの総和）を測定した。また、CKD は Cr により計算した eGFR(EPI 法と MDRD 法)に基づく評価と CystC による eGFR(CystC と Ruleによる計算式)に基づく評価の４通りの評価を行い、それぞれ CKD の程度と動脈硬化との関連を比較した。IMT は Cr、CystC いずれで評価した CKD とも有意な関連は見られなかった（図２上段）。一方、プラーク数（中段）、プラークスコア（下段）はいずれも CystC に基づく CKD と有意な関連を認めた。すなわち、eGRF が低下し CKD が高度となるほどプラーク数、プラークスコアが有意に高くなり、頸動脈硬化の進行度と関連することが明らかとなった。Cr にもとづく CKD も同様の傾向は認めるものの有意ではなかった。

（５）CKD カテゴリー、古典的危険因子と頸動脈プラークの関連

CKD は高血圧や糖尿病、炎症マーカーなど古典的危険因子と関連するため、CKD がこれらの因子と独立して動脈硬化と関連するか、多変量解析を行った（図３）。CystC より推定した eGFR を用いて診断した CKD(CKD_{CystC})は年齢と正で補正したモデル(Model 1)でも古典的危険因子を加えたモデル(Model 2)でも有意に頸動脈プラークのリスクと関連した。

表１．対象者の背景

	$eGFR_{CystC}$, mL/min/1.73m²			
背景因子	≥ 60 n = 217	45-59 n = 208	<45 n = 104	P* value
年齢 (SD)	87.5 (1.8)	87.8 (2.1)	88.5 (3.0)	.001
女性, %	58.5	50.0	62.5	.068
ADL 障害, %	25.0	21.9	37.3	.014
認知障害(MMSE <24), %	17.8	18.8	26.5	.176
喫煙歴, %	35.1	43.2	42.1	.202
冠動脈疾患, %	6.5	8.7	21.2	<.001
脳血管性疾患, %	17.5	18.2	14.4	.689
高血圧 (内服有), %	48.8	53.9	80.7	<.001
糖尿病, %	17.1	16.8	22.5	.416
脂質異常症 (内服有), %	21.9	19.4	27.9	.236

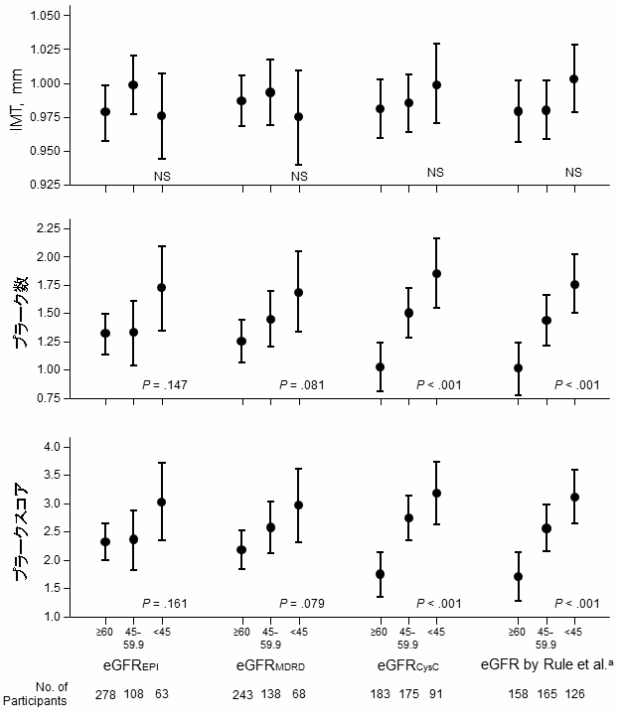
表２．CKD カテゴリーと代謝マーカーの関連

	$eGFR_{CystC}$, mL/min/1.73m²			
血液代謝マーカー	≥ 60 n = 217	45-59 n = 208	<45 n = 104	P* value
HDL-C, (SD), mg/dL	61 (15)	59 (14)	55 (14)	.002
LDL-C, (SD), mg/dL	119 (29)	116 (26)	119 (28)	.407
HbA1c, (SD), %	5.9 (0.6)	5.9 (0.6)	6.1 (1.2)	.022
ACR§ ≧30 mg/g, %	15.3	26.5	41.7	<.001
Calcium, (SD), mg/dL	9.1 (0.3)	9.1 (0.4)	9.2 (0.4)	.047
Phosphate, (SD), mg/dL	3.3 (0.5)	3.4 (0.5)	3.4 (0.5)	.307
intact PTH, (SD), pg/mL	41.2 (13.0)	46.3 (15.9)	60.0 (33.5)	<.001
Hemoglobin, (SD), g/dL	12.7 (1.1)	12.6 (1.3)	12.0 (1.3)	<.001

表３．CKD カテゴリーと炎症マーカーの関連

	$eGFR_{CystC}$, mL/min/1.73m²			
炎症マーカー	≥ 60 n = 217	45-59 n = 208	<45 n = 104	P* value
CRP, (IQR), mg/dL	0.07 (0.04-0.15)	0.10 (0.04-0.20)	0.12 (0.06-0.23)	<.001†
TNF-α, (IQR), pg/mL	2.02 (1.71-2.40)	2.26 (1.97-2.79)	2.64 (2.24-3.28)	<.001†
IL-6, (IQR), pg/mL	1.51 (1.19-2.21)	1.74 (1.36-2.46)	1.95 (1.51-3.00)	<.001†

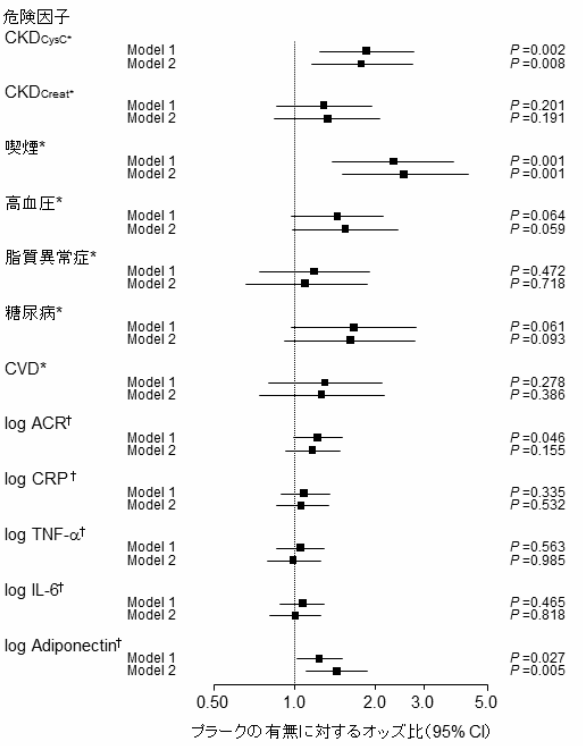
図２．CKD カテゴリーと頸動脈硬化の関連



一方、Cr により診断した CKD はいずれのモデルでも頸動脈プラークと有意な関連は見られなかった。CKD_{CystC} は高血圧、脂質異常症、糖尿病、炎症マーカーよりも頸動脈プラークに対するオッズ比が高かった。

図３．CKD カテゴリー、古典的危険因子と頸動脈プラークの関連

以上の結果から本研究の成果をまとめると、
①542 名からなる超高齢者のコホートを確立した
②シスタチン C は Cr 濃度、微量アルブミン尿や高血圧、貧血、炎症マーカーと有意な関連を示し、CKD のバイオマーカーとして有用である可能性が示された。
③シスタチン C は冠動脈疾患罹患率、頸動脈硬化と関連し、心血管性疾患の重要な危険因子である可能性が示された。



超高齢者の心血管性疾患の絶対リスクは若年者よりも高いことが明らかにされているが、LDL コレステロールや高血圧などの古典的危険因子の心血管性疾患予測率は低く、この年代における新たなバイオマーカーの開発は世界的に注目されている。シスタチン C は高齢者において心血管死やイベントの予測因子であることが報告されているが、85 歳以上の超高齢者での研究はほとんどなく、今後縦断研究による追跡調査が必要であるが、本研究の結果は超高齢者の危険因子管理に大きな前進をもたらすと期待されている。

本研究の最大の成果は本邦初の 500 名以上の超高齢者コホートを確立した点にある。本研究では CKD と動脈硬化の関連を中心に解析したが、基礎調査時には栄養調査、運動習慣調査、認知機能、精神的健康度、骨密度、身体機能のほか、歯科検査を含む包括的評価を行っており、今後さらに超高齢期における老年症候群をはじめとする様々な病態と生活習慣や危険因子との関連の検討が可能となった。

また、われわれはこのコホートの縦断調査を進めており、総死亡や心血管イベント発症率と CKD の関連を前向きに検討することを計画している。超高齢者ではさまざまな代謝異常を合併しており、横断的解析で CKD やその他の危険因子と心血管性疾患、動脈硬化の因果関係を明らかにすることは難しい。この点、縦断研究では心血管性イベントとの関連を前向にき検討することが可能であり、複数の危険因子を統計的に調整することもできる。数年以内に追跡調査が完了する見込みで、今後の発展が大いに期待できる研究となったと考えている。

謝辞
本研究にご協力をいただいた高齢者の方々、およびご家族の皆様に心から感謝いたします。また、超高齢者調査の必要性にご理解をいただき本研究課題を採択いただいた関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

参考文献
1. Imai E, et al. Modification of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan. Am J Kidney Dis. 2007;50:927-37.
2.Horio M, et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. Am J Kidney Dis 2010; 56: 32-38.
3.Stevens LA, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. Am J Kidney Dis 2008; 51: 395-406.
4.Rule AD, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentation. Kindney Int 2006; 69:399-405.

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計４件）
(1) Iinuma, Arai Y, Fukumoto M, et al.

Maximum Occlusal Force and Physical Performance in the Oldest Old: The Tokyo Oldest Old Survey on Total Health (TOOTH). *J Am Geriat Soc* 2012; 60: 68-76. （査読有）
(2) 髙山美智代、住谷智恵子、新井康通ら. 超高齢期におけるビタミンD欠乏症と生活習慣の関連についての検討。*未病と抗老化* 2011；20:113-116.（査読有）
(3) Arai Y, Iinuma T, Takayama M, et al. The Tokyo Oldest Old Survey on Total Health (TOOTH): a longitudinal cohort study of multidimensional components of health and well-being. *BMC Geriatr* 2010; 9;10:35.（査読有）
(4) Sumiya C, Arai Y, Takayama M, et al. Vitamin D deficiency and lifestyle factors in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(11):2242-2244. （査読有）

〔学会発表〕（計10件）
(1) Arai Y. Overview of human longevity research. 2nd International Congress on Gerontology and Geriatric Medicine. 2012.2.27. (New Delhi) (招待講演).
(2) Arai Y, Abe Y, Takayama M, et al. Cystatin C and Carotid Plaques in the community-living Women age 85 Years or Older. 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2011年7月16日、ロイトン札幌（札幌）
(3) 新井康通、住谷智恵子、髙山美智代ら. 超高齢者における動脈硬化危険因子と頸動脈内中膜肥厚度の関連についての検討.第52回日本老年医学会学術集会、2011年6月24-26日、京王プラザホテル（東京）
(4) AraiY, Takayama M, et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors among the oldest old in Tokyo. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2010年7月16日、長良川国際会議場（岐阜）
(5) 髙山美智代、新井康通ら.都心部在住超高齢者における骨折と機能・QOL・虚弱との関連.第52回日本老年医学会学術集会、2010年6月24-26日、神戸国際会議場（兵庫）
(6) 住谷智恵子、髙山美智代、新井康通ら. 超高齢期におけるビタミンD欠乏症の臨床的意義と生活習慣の関連について.第52回日本老年医学会学術集会、2010年6月24-26日、神戸国際会議場（兵庫）
(7) 新井康通、髙山美智代ら.超高齢期における体重減少と精神的および身体的健康指標の関連について.第52回日本老年医学会学術集会、2010年6月24-26日、神戸国際会議場（兵庫）
(8) Fukumoto M, Saito K, Iinuma T, Arai Y, et al. The relationship between GOHAI and health conditions of the oldest old. The 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. 2009.7.6. (Paris).
(9) Takayama M, Arai Y, et al.Relationship between quality of life and clinical and psychological parameters among the oldest old in Tokyo. The 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. 2009.7.5. (Paris).
(10) Iinuma T, Saito K, Fukumoto M, Arai Y, et al. The relationship between oral functions and mental status. The 19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. 2009.7.5. (Paris).

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計0件）
○取得状況（計0件）

〔その他〕
ホームページ等
① 慶應義塾大学医学部老年内科ホームページに本研究の成果の一部を公開している。
http://www.keio-med.jp/rounen/
② 日経メディカルオンラインにて本研究成果が紹介された。
http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/gakkai/jas2011/201107/520753.html
③ ラジオ日経にて超高齢者調査の一部が紹介された。
④ 本研究成果は超高齢者のプライマリーケアを担当する開業医にとって貴重であり、地区医師会の勉強会で結果を報告した（新宿区医師会、渋谷区医師会）
⑤ 本研究成果は一般の高齢者の健康維持にも有用であり、セミナー、卓話を行った。（東京日本橋東ロータリークラブ例会）

６．研究組織
(1)研究代表者
新井　康通（ARAI YASUMICHI）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20255467

(2)研究分担者
広瀬　信義（HIROSE NOBUYOSHI）
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：90142421

(3)連携研究者
高山　美智代（TAKAYAMA MICHIYO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：60265824

高山　緑（TAKAYAMA MIDORI）
慶應義塾大学・理工学部・准教授
研究者番号：10308025

飯沼　利光（IINUMA TOSHIMITSU）
日本大学・歯学部・講師
研究者番号：10246902